



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی):

**بررسی مقاومت به آنتی بیوتیک ایمنی پنم در نمونه های کشت**

**خون مثبت بیمارستان های آموزشی شهر بوشهر – سال ۱۳۸۹**

دانشجو

مجید فتاح

استاد راهنما

دکتر فهیمه هداوند – استادیار گروه عفونی

استاد مشاور آمار

دکتر نیلوفر معتمد – استادیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

خردادماه ۱۳۹۰

# بررسی مقاومت به آنتی بیوتیک ایمی پنم در نمونه های کشت خون مثبت بیمارستان های آموزشی شهر بوشهر - سال ۱۳۸۹

هداوند فهیمه، معتمد نیلوفر، فتاح مجید

## مقدمه:

ایمی پنم یک آنتی بیوتیک بتالاکتام است که با ویژگی تاثیرگذاری بر باکتری های گرم مثبت، گرم منفی و بی هوازی شناخته می شود. در کشور ما مسئله مقاومت دارویی به مشکلی رو به افزایش تبدیل شده است. در این مطالعه بر آنیم تا به بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی ایمی پنم در نمونه های کشت خون بیمارستان های آموزشی شهر بوشهر بپردازیم.

## مواد و روش ها:

در یک مطالعه توصیفی که به صورت مقطعی بر روی ۲۰۰ نمونه کشت خون مثبت از بیماران بیمارستان های آموزشی شهر بوشهر، برای تمامی نمونه ها به روش پرفیوژن دیسک آنتی بیوگرام انجام پذیرفت و مقاومت، حساسیت و یا حالت حدواسط بر اساس حاشیه عدم رشد مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و با کمک آمار توصیفی مورد بررسی قرار گرفت.

## نتایج:

در این مطالعه ۲۰۰ کشت مثبت خون مربوط به ۹۷ نفر (۵/۴۸٪) مرد، ۷۴ نفر (۳۷٪) زن و ۲۹ نفر (۵/۱۴٪) نوزاد با حداقل سن ۱ روز و حداکثر ۹۰ سال و میانگین سنی ۲۱/۲ و انحراف معیار ۲۸/۶ سال شرکت کردند. ۳۱٪ سودوموناس اثرورزینوزا و ۳۳٪ استاف اپیدرمیس بالاترین میزان شیوع را داشتند. مقاومت نسبت به ایمی پنم به طور کلی ۲۹/۵٪ و نسبت به سودوموناس ۲۵/۸٪ گزارش شد. همچنین شیوع مقاومت به ایمی پنم در بخش مراقبت های ویژه نوزادان ۴۱/۴٪ دیده شد.

## نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر در شهر بوشهر و افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی به آنتی بیوتیک های رده آخر لزوم توجه بیشتر در نحوه تجویز آنتی بیوتیک ها و محدودیت استفاده از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و رده آخر در مراحل نهایی الزامی به نظر می رسد.

## واژگان کلیدی:

ایمی پنم، مقاومت آنتی بیوتیکی، کشت خون، پرفیوژن دیسک

تقدیم بہ:

پدرو مادر مہربانم

کہ دعای خیرشان پیوستہ ضامن موفقیت ہایم است۔

تقدیم بہ:

آنکہ با تمام وجود دوستش دارم...

وباشکروثره از اساتید کراتقدم

سرکار خانم دکتر فیمه داوند

و

سرکار خانم دکتر نیلوفر معتمد

که بی شک انجام این پروژه جز در سایه الطاف و راهنمایی های دلسوزانه ایشان امکان پذیر نبود.

# بررسی مقاومت به آنتی بیوتیک ایمی پنم در نمونه های کشت خون مثبت بیمارستان های آموزشی شهر بوشهر - سال ۱۳۸۹

هداوند فهیمه، معتمد نیلوفر، فتاح مجید

## مقدمه:

ایمی پنم یک آنتی بیوتیک بتالاکتام است که با ویژگی تاثیرگذاری بر باکتری های گرم مثبت، گرم منفی و بی هوازی شناخته می شود. در کشور ما مسئله مقاومت دارویی به مشکلی رو به افزایش تبدیل شده است. در این مطالعه بر آنیم تا به بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی ایمی پنم در نمونه های کشت خون بیمارستان های آموزشی شهر بوشهر بپردازیم.

## مواد و روش ها:

در یک مطالعه توصیفی که به صورت مقطعی بر روی ۲۰۰ نمونه کشت خون مثبت از بیماران بیمارستان های آموزشی شهر بوشهر، برای تمامی نمونه ها به روش پرفیوژن دیسک آنتی بیوگرام انجام پذیرفت و مقاومت، حساسیت و یا حالت حدواسط بر اساس حاشیه عدم رشد مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و با کمک آمار توصیفی مورد بررسی قرار گرفت.

## نتایج:

در این مطالعه ۲۰۰ کشت مثبت خون مربوط به ۹۷ نفر (۵/۴۸٪) مرد، ۷۴ نفر (۳۷٪) زن و ۲۹ نفر (۵/۱۴٪) نوزاد با حداقل سن ۱ روز و حداکثر ۹۰ سال و میانگین سنی ۲۱/۲ و انحراف معیار ۲۸/۶ سال شرکت کردند. ۳۱٪ سودوموناس اثرورزینوزا و ۳۳٪ استاف اپیدرمیس بالاترین میزان شیوع را داشتند. مقاومت نسبت به ایمی پنم به طور کلی ۲۹/۵٪ و نسبت به سودوموناس ۲۵/۸٪ گزارش شد. همچنین شیوع مقاومت به ایمی پنم در بخش مراقبت های ویژه نوزادان ۴۱/۴٪ دیده شد.

## نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر در شهر بوشهر و افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی به آنتی بیوتیک های رده آخر لزوم توجه بیشتر در نحوه تجویز آنتی بیوتیک ها و محدودیت استفاده از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و رده آخر در مراحل نهایی الزامی به نظر می رسد.

## واژگان کلیدی:

ایمی پنم، مقاومت آنتی بیوتیکی، کشت خون، پرفیوژن دیسک



فصل اول:

مقدمہ

## کلیات:

ایمی پنم و مروپنم دو آنتی بیوتیک متعلق به کاربنم ها هستند. کارباپنم ها از آنتی بیوتیک های خانواده بتا لاکتام می باشند که در ساختار شیمیایی آن ها مثل پنی سیلین ها یک حلقه بتا لاکتام (چهار ضلعی) و یک حلقه پنج ضلعی وجود دارد. تفاوت حلقه پنج ضلعی کارباپنم ها با پنی سیلین ها در غیر اشباع بودن حلقه و جایگزین شدن یک اتم کربن به جای گوگرد می باشد. [۱] استرپتومایسیسی به نام *St. cattleya* ماده ای به نام تینامایسین تولید می کند که ماده ای ناپایدار است در حالی که ایمی پنم و مروپنم که به ترتیب ۲-ایمینومتیل (آمینو) اتیل تیو و دی متیل کاربامویل پیرولیدینیل تیو، تینامایسین می باشند کاملاً پایدارند. [۱] این گروه از آنتی بیوتیک های بتا لاکتام طیف فعالیت گسترده تر از اکثر آنتی بیوتیک های بتا لاکتام (پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و منوباکتام ها) دارند. کریستال های ایمی پنم جاذب رطوبت نبوده و در آب و متانول کم حل می شوند. [۱]

پودر سیلاستاتین سدیم، ملح سدیم مشتقی از اسید هپتوییک جاذب رطوبت بوده در آب و متانول بسیار محلول است. [۲]

کارباپنم ها که طیف فعالیت گسترده علیه میکروارگانیزم های هوازی و بی هوازی ارند مثل سایر بتا لاکتام ها اثر ضد باکتریایی خود را از طریق اتصال به پروتئین های *Penicillin - binding* یا *PBPs* اعمال کرده و سنتز دیواره سلولی باکتری را مختل می کنند. [۲]

از آن جایی که وقتی ایمی پنم تنها مصرف شود به سرعت توسط آنزیمی موسوم به دی پپتیداز یا دهیدروپپتیداز ۱ کلیوی تجزیه شده و غیر فعال می شود باید همیشه با مقدار مساوی سیلاستاتین که مهار

کننده آنزیم پپتیداز کلیوی می باشد مصرف شود تا مانع غیر فعال شدن ایمی پنم گردد. سیلاستاتین خود دارای خاصیت ضد باکتریایی نبوده و فعالیت ضد باکتریایی ایمی پنم را نیز تحت تاثیر قرار نمی دهد بلکه با مهار کردن آنزیم کلیوی مانع غیر فعال شدن ایمی پنم شده و کارایی آن را تامین می کند. بر عکس ایمی پنم، مروپنم نیازی به مصرف با سیلاستاتین ندارد زیرا توسط دی پپتیداز کلیوی متابولیزه نمی شود. [۱]

ایمی پنم در مقابل هیدرولیز توسط اکثر بتا لاکتامازها بسیار مقاوم است و در آزمایشگاه علیه انواع گسترده ای از میکروارگانیسم های هوازی و بی هوازی موثر است. [۱]

#### • مقایسه فعالیت ضد میکروبی کارباپنم های مختلف

کارباپنم ها از طریق اتصال به PBPs موجود در غشا باکتری ها نهایتاً باعث مرگ میکروارگانیسم های حساس به این آنتی بیوتیک ها شده و باکتریوسید هستند. ایمی پنم علیه انواع میکروارگانیسم های هوازی و بی هوازی موثر است. استرپتوکوک ها (از جمله استرپتوکوک نمونای مقاوم به پنی سیلین)، آنتروکوکسی ها (به استثنای *Entrococcus faecium*)، استافیلوکوک ها (از جمله سویه های مولد پنی سیلیناز) و لیستریا همگی به این دارو حساس هستند ولی اغلب استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین (MRSA) مقاوم می باشند. [۳] علیه انتروباکتریاسه ها از جمله ارگانیسم هایی که مقاوم به سفالوسپورین ها هستند فعالیت بسیار خوبی دارد. اغلب سویه های سودوموناس و اسنیتوباکتر توسط دارو تحت تاثیر قرار می گیرند ولی سودوموناس مالتوفیلیا و سودوموناس سپاسیا مقاوم می باشند. باکترئید ها از جمله باکترئید فراژیلیس بسیار حساس می باشند. [۳]

مروپنم علیه بعضی از سودوموناس آئروژینوزهای مقاوم به ایمی پنم فعال است ولی علیه کوکسی های گرم مثبت کمتر فعال است.

ارتاپنم کارباپنم دیگری است که تفاوتش با ایمی پنم و مروپنم در نیمه عمر پلاسمایی آن است که نیمه عمر طولانی تری داشته و بدین جهت می تواند به صورت یک بار در روز مورد استفاده قرار گیرد، ولی فعالیت آن علیه سودوموناس آئروژینوزا و انواع اسنیتوباکتر کمتر است. طیف فعالیت آن علیه ارگانسیم های گرم مثبت، انتروباکتریاسه ها و بی هوازی ها باعث شده که برای درمان عفونت های داخل شکمی و عفونت های لگنی مورد توجه باشد. این کارباپنم فرم قابل تزریق عضلانی و داخل وریدی می باشد. [۳]

#### • طیف ضد باکتری و موارد مصرف ایمی پنم / سیلاستاتین

ایمی پنم به PBPs مختلف مثل 1A، 1B، 2، 4، 5 و 6 اشیشیا کلی و 1A، 1B، 2، 4 و 5 سودوموناس آئروژینوزا میل ترکیبی خیلی زیاد دارد. اثر کشنده آن عمدتاً مربوط به اتصال آن به  $PBP_2$  و  $PBP_{1B}$  می باشد. [۳]

ایمی پنم در حضور بتا لاکتامازها مثل پنی سیلین ها و سفالوسپورینازهای تولید شده توسط باکتری های گدم منفی و گرم مثبت خیلی زیاد پایدار است. این دارو مهار کننده قوی بتا لاکتامازهایی است که از بعضی از باکتری های گرم منفی (مثل سودوموناس آئروژینوزا، انواع سراتیا و انواع انتروباکتر) تولید می شوند و این باکتری ها ذاتاً در برابر بسیاری از آنتی بیوتیک های بتا لاکتام مقاوم می باشند. ایمی پنم فعالیت in *vitro* علیه تعداد زیادی از ارگانسیم های گرم مثبت و گرم منفی که در جدول ۱ مندرج می باشند موثر

بوده و نشان داده شده که هم در آزمایشگاه و هم در درمان عفونت های بالینی مختلف ایجاد شده توسط

این میکروارگانیسم ها فعال می باشد. [۱]

### جدول ۱ - میکروارگانیسم های حساس به ایمی پنم

گرم مثبت هوازی	گرم منفی هوازی	گرم مثبت بی هوازی	گرم منفی بی هوازی
۱. استافیلوکوک های طلایی از جمله سویه های مولد پنی سیلیناز (توجه: MRSA ها مقاوم هستند).	۱. انواع استیتوباکتر	۱. انواع باکترئیدها از جمله: ا. باکترئید دیستاسونیس ب. باکترئید ایترمدیکوس	۱. انواع پیتواسترپتوکوکوس
۲. استرپتوکوک ها گروه D از جمله انتروکوکوس فکالیز (که سابقا استرپتوکوکوس فکالیز نامیده می شدند).	۲. انواع سیتروباکتر	ت. باکترئید فراژیلیس ث. Bacteroid thetaiotaomicron	۲. انواع فوزوباکتریوم
توجه: علیه انتروکوکوس faecium غیر فعال است.	۳. Entrobacter cloacae		
۳. استرپتوکوکوس نمونیا	۴. اشریشیا کلی		
۴. استرپتوکوکوس ویریدنس	۵. هموفیلوس آنفولانزا		
	۶. کلبسیلا نومونیا		
	۷. سودوموناس آئروژینوزا		
	توجه: ایمی پنم علیه سودوموناس مالتوفیلیا و سودوموناس سپاسیا غیر فعال است.		

ایمی پنم / سیلاستاتین در درمان عفونت های مختلف مثل عفونت های ۱- دستگاه ادراری؛ ۲- عفونت های قسمت های تحتانی دستگاه تنفس (LRTIs) شامل نمونیا، برونشیت و به صورت یک عفونت تشدید یافته در COPD ناشی از استرپتوکوکوس نمونیا و هموفیلوس آنفولانزا؛ ۳- عفونت های داخل شکمی از جمله آپاندیسیت gangrenous یا perforated و آپاندیسیت با پریتونیت ناشی از استرپتوکوکوس گروه D مثل انتروکوکوس فکاليس، استرپتوکوکوس ویریدنس، اشریشیا کلی، کلبسیلا نمونیا، سودوموناس آئروژینوزا، انواع باکترئید ها مثل باکترئید فراژیلِس، باکترئید اینترمدیک.س و باکترئید تتایوتائومیکرون و انواع فوزوباکتریوم و پیتواستریپتوکوکوس؛ ۴- عفونت های پوستی و ضمایم آن شامل آبسه ها، سلولیت، زخم های پوستی عفونی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس (از جمله مولد پنی سیلیناز)، استرپتوکوکوس پیوژن، استرپتوکوکوس گروه D شامل انتروکوکوس فکاليس، انواع اسنیتوباکتر، انواع سیتروباکتر، انواع اشریشیا کلی، *Entrobacter cloacae*، کلبسیلا نمونیا، سودوموناس آئروژینوزا و انواع باکترئیدها از جمله باکترئید فراژیلِس؛ ۵- عفونت های استخوانی و مفصلی و ۶- عفونت های مربوط به دستگاه تناسلی از جمله اندومیومتریت پس از زایمان، ناشی از استرپتوکوکوس گروه D مثل انتروکوکوس فکاليس، اشریشیا کلی، کلبسیلا نمونیا، باکترئیدهای اینترمدیکوس و انواع پیتواستریپتوکوکوس. [۱]

ایمی پنم / سیلاستاتین مخصوصا برای درمان عفونت های ناشی از باکتری های نوزوکومیال مقاوم به سفالوسپورین ها مثل *Citrobacter freundii* و انواع انتروباکتر سودمند است. در مورد عفونت های شدید در بیماران بستری در بیمارستان که اخیرا آنتی بیوتیک های بتا لاکتام دیگر دریافت کرده اند، به خاطر افزایش خطر عفونت با باکتری های مقاوم به پنی سیلین و سفالوسپورین، استفاده از ایمی پنم به عنوان درمان تجربی کار عاقلانه ای خواهد بود. از آن جایی که بعضی از سویه های سودوموناس آئروژینوزا ممکن است تا حدودی به ایمی پنم / سیلاستاتین مقاوم شوند در طول درمان عفونت های سودوموناس تست های

حساسیت باید هر چند وقت انجام گیرد. برای کم کردن احتمال بروز باکتری های مقاوم و ابقا سودمندی ایمی پنم / سیلاستاتین، این دارو باید فقط برای درمان یا پیشگیری از عفونت هایی مصرف شود که باکتری های مسبب آن ها مشخص شده یا قویا حدس زده شود که باکتری های حساس به این دارو می باشند. [۲]

ایمی پنم نباید برای درمان عفونت های ناشی از سودوموناس ائروژینوزا به علت خطر بروز مقاومت در حین درمان به صورت مونوتراپی مصرف شود. ۷- ایمی پنم / سیلاستاتین و مروپنم در عفونت های غیر معمول و شدیداً مقاوم به آنتی بیوتیک ها در بخش NICU (Neonatal Intensive Care Unit) درمان انتخابی هستند. این داروها به خاطر طیف فعالیت گسترده، سالم بودن، قابلیت نفوذ به قسمت های مختلف بدن، انتخاب منطقی برای بچه های ترم و نارس که مشکل درمان عفونت دارند می باشند. مصرف این داروها در نوزادان نیز بایستی محدود به عفونت های ایجاد شده توسط باکتری های نوزوکومیال، عفونت های شدید مقاوم و عفونت های مختلط هوازی و بی هوازی باشد. ۸- برای درمان مننژیت ایمی پنم / سیلاستاتین تایید نشده ولی مروپنم مورد تایید می باشد. [۱]

#### • فارماکوکینتیکس

ایمی پنم از راه خوراکی جذب نمی شود و بنابراین باید از راه تزریق (عضلانی یا وریدی) مصرف شود. از آن جایی که سریعاً توسط دهیدروپیتیداز موجود در brush border قسمت پروکسیمال لوله های کلیوی هیدرولیز می شود. غلظت فرم فعال آن در ادرار کم می باشد و به این جهت داروی مهار کننده آنزیم دهیدروپیتیداز سنتز شده که به نسبت ۱:۱ با ایمی پنم تجویز می شود. جذب ایمی پنم از راه داخل عضلانی ۶۰ تا ۷۵ درصد و جذب سیلاستاتین ۹۵ تا ۱۰۰ درصد است. به سرعت و وسیعاً به اکثر بافت ها و مایعات بدن از جمله مایع جنبی، خلط، مایع صفاقی، مایع بینابینی، صفرا، مایع زلالیه، اعضا تولید مثل و استخوان منتشر می شود. بیشترین غلظت را در مایع جنبی (پلورال)، مایع بینابینی و مایع صفاقی و اعضا تولید مثل ایجاد می کند. پایین ترین غلظت را در CSF ایجاد می کند. [۳]